

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85123 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/42**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/CH01/00275**

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2001 (03.05.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
933/00 12. Mai 2000 (12.05.2000) **CH**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SPIRIG PHARMA AG** [CH/CH]; Froschacker 434,
CH-4622 Egerkingen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BIRRENBACH, Gerd**
[DE/CH]; Weidweg 693, CH-4616 Kappel (CH).

(74) Anwalt: **A.BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN**
AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **PHOTOSTABILIZATION OF DIBENZOYLMETHANE DERIVATIVES**

(54) Bezeichnung: **PHOTOSTABILISIERUNG VON DIBENZOYLMETHAN-DERIVATEN**

(57) Abstract: By using 2,4-bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine, the photostability of dibenzoylmethane derivatives is considerably improved, and, a stabilization of cinnamic acid esters is also indirectly effected, with which photostable cosmetic compositions for protecting against UV radiation are made possible. Said cosmetic compositions have a high sun protection factor and a high extinction both in the UVA as well as in the UVB range.

(57) Zusammenfassung: Durch Verwendung von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin wird die Photostabilität von Dibenzoylmethan-Derivaten erheblich verbessert und indirekt auch eine Stabilisierung von Zimtsäureestern bewirkt, womit photostabile kosmetische Zusammensetzungen zum Schutz gegen UV-Strahlung ermöglicht werden, die einen hohen Sonnenschutzfaktor und eine hohe Extinktion sowohl im UVA- als auch im UVB-Bereich aufweisen.

Photostabilisierung von Dibenzoylmethan-Derivaten

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2,4-Bis-
[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zur Verbesserung der Photostabilität von
5 Dibenzoylmethan-Derivaten sowie entsprechende kosmetische
Zusammensetzungen zum Schutz gegen UV-Strahlung und die
Herstellung solcher Zusammensetzungen.

Es besteht ein wachsender Bedarf an guten topischen
Sonnenschutzmitteln, um die schädigenden Wirkungen von UV-
10 Licht auf die menschliche Haut, wie Sonnenbrand, photoal-
lergische Reaktionen, frühzeitige Hautalterung und Haut-
krebs, zu verhindern. Die meisten Sonnenschutzmittel bieten
heute einen guten Schutz gegen ultraviolette Strahlung im
Wellenlängenbereich von 290-320 nm (UV-B-Bereich). Da zahl-
15 reiche, in den letzten Jahren durchgeführte Studien gezeigt
haben, dass ultraviolette Strahlung im Wellenlängenbereich
von 320-400 nm (UV-A-Bereich) einen signifikanten Beitrag
zu den sonnenlicht-induzierten Schädigungen der Haut lie-
fert, wird zunehmend auch ein angemessener Schutz gegen
20 UVA-Strahlung verlangt. Zudem hat die Verfügbarkeit von
Sonnenschutzmitteln mit hohem Sonnenschutzfaktor (sun pro-
tection factor, nachfolgend auch als SPF bezeichnet) inso-
fern zu Bedenken geführt, als sich die Anwender länger in
der Sonne aufhalten können und damit in vermehrtem Masse
25 der UVA-Strahlung ausgesetzt sind.

Idealerweise sollte ein UV-Filter absorbierte UV-
Strahlung rasch und effizient in harmlose Wärmeenergie um-
wandeln, ohne dass dabei der UV-Filter und dessen Schutz-
wirkung abgebaut oder die Funktion und Sicherheit des Son-

nenschutzmittels beeinträchtigt wird. Während eine grosse Auswahl an geeigneten UVB-Filtern besteht, sind gute UVA-Absorber jedoch selten, da diese zumeist wenig wirksam oder ungenügend photostabil sind. Insbesondere werden Dibenzoylmethan-Derivate wie 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan, der gebräuchlichste und im Handel beispielsweise unter der Bezeichnung Parsol 1789 (Givaudan, Schweiz) erhältliche UVA-Filter, unter der Einwirkung von Sonnenlicht relativ rasch abgebaut und verlieren damit ihre Schutzwirkung (R.M. Sayre et al., *Allured's Cosmetics & Toiletries*, 114 (5): 85-91, 1999). Zudem ist bekannt, dass die sonst photostabilen, als UVB-Filter wirksamen Zimtsäureester wie der häufig in Kombination mit Dibenzoylmethanen verwendete 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester (meist als Octyl-methoxycinnamat bezeichnet), der beispielsweise unter dem Handelsnamen Parsol MCX (LaRoche, Schweiz) erhältlich ist, nachfolgend auf die Photoreaktion des Dibenzoylmethan-Derivates mit diesem Cycloadditionsprodukte bilden können und damit destabilisiert werden.

In EP-A-0 815 834 wurden zur Verbesserung der Photostabilität von Dibenzoylmethan-Derivaten gewisse Amide, wie insbesondere N,N-Diethyl-methylbenzamide und N-Butyl-N-acyl-3-aminopropionsäure-ethylester, vorgeschlagen. In EP-A-0 970 961 wird für den gleichen Zweck die Zugabe gewisser Siliziumverbindungen, die eine Benzylidencampher-Funktion aufweisen, offenbart. Ferner ist ein erster photostabiler UVA-Filter bekannt geworden, nämlich die unter der Bezeichnung Mexoryl SX (Chimex, Frankreich) erhältliche Terephthalylidendicamphersulfonsäure, die wasserlöslich ist und ein starkes Absorptionsmaximum bei 345 nm aufweist.

In DE-A-197 56 921 wurde ferner die Verwendung von synthetischem Bienenwachs zur Erhöhung der UV-A-Schutzleistung kosmetischer oder dermatologischer Zubereitungen vorgeschlagen, die mindestens eine übliche UV-A-Filtersubstanz und/oder eine Breitbandfiltersubstanz enthalten, wobei unter anderem auch ein O/W-Lotion ohne Daten erwähnt wird, die neben 12 weiteren Komponenten 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin und 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan enthält.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass der vor kurzem unter der Bezeichnung Tinosorb S (Ciba Speciality Chemicals, Schweiz) in den Handel gelangte Breitband-Filter 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin geeignet ist, die Photostabilität von Dibenzoylmethan-Derivaten wie 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan erheblich zu verbessern, und dass damit auch eine Destabilisierung von Zimtsäureestern wie 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester weitestgehend vermieden werden kann. Zudem ergänzt 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin den Spektralbereich der Dibenzoylmethane und trägt damit zusätzlich zur Schutzwirkung von Produkten bei, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zur Verbesserung der Photostabilität von Dibenzoylmethan-Derivaten. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in oder zur Herstellung von einer kosmetischen Zusammensetzung, umfassend ein Dibenzoylmethan-Derivat, zwecks Verbesserung

der Photostabilität des Dibenzoylmethan-Derivates. Die Stabilisierung kann grundsätzlich dadurch erreicht werden, dass man eine wirksame Menge an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin
5 mit dem Dibenzoylmethan-Derivat in Kontakt bringt bzw. in die Zusammensetzung einbringt.

Ferner betrifft die Erfindung kosmetische Zusammensetzungen (insbesondere sogenannte Sonnenschutzmittel oder Lichtschutzmittel) zur topischen Anwendung zum Schutz gegen
10 UV-Strahlung, insbesondere Sonnenlicht, umfassend einen kosmetisch annehmbaren Träger, mindestens ein Dibenzoylmethan-Derivat, mindestens einen Zimtsäureester und eine wirksame Menge an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin. Die Herstellung
15 dieser Zusammensetzungen kann erfindungsgemäss dadurch erfolgen, dass man das Dibenzoylmethan-Derivat, den Zimtsäureester und 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in den kosmetisch annehmbaren Träger einbringt.

2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, das gemäss INCI-Nomenklatur als Bis Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine bezeichnet oder im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als EHPT
20 abgekürzt wird, ist - wie erwähnt - ein bekannter Breitband-Filter, der unter dem Namen Tinosorb S (Ciba Speciality Chemicals, Schweiz) im Handel erhältlich ist. Die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen können typischerweise etwa 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-
30 hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin enthalten.

- 5 -

Als Dibenzoylmethan-Derivate eignen sich erfindungs-
gemäss grundsätzlich beliebige, als UV-Filter wirksame Di-
benzoylmethan-Derivate, insbesondere alkyl- und/oder alko-
xy-substituierte Dibenzoylmethane, wie 2-Methyldibenzoylme-
5 than, 4-Methyldibenzoylmethan, 4-Isopropyldibenzoylmethan,
4-tert-Butyldibenzoylmethan, 2,4-Dimethyldibenzoylmethan,
2,5-Dimethyldibenzoylmethan, 4,4'-Diisopropyldibenzoylme-
than, 4,4'-Dimethoxydibenzoylmethan, 4-tert-Butyl-4'-metho-
xydibenzoylmethan, 2-Methyl-5-isopropyl-4'-methoxydiben-
10 zoylmethan, 2-Methyl-5-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylme-
than, 2,4-Dimethyl-4'-methoxydibenzoylmethan und 2,6-Dime-
thyl-4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethan. Bevorzugt ver-
wendbare Dibenzoylmethan-Derivate sind das unter dem Namen
Eusolex 8020 (Merck, Deutschland) erhältliche 4-Isopropyl-
15 dibenzoylmethan und insbesondere das beispielsweise unter
dem Namen Parsol 1789 (Givaudan, Schweiz) erhältliche 4-
tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan. Typischerweise können
die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammenset-
zungen etwa 0,1 bis 10 Gew.-% an Dibenzoylmethan-Derivat
20 enthalten, wobei Mengen von etwa 0,5 bis 5 Gew.-% in der
Regel bevorzugt sind.

Da die Dibenzoylmethan-Derivate wie 4-tert-Butyl-4'-
methoxydibenzoylmethan UVA-Filter mit geringer Absorption
im UVB-Bereich sind, werden bei alleiniger Verwendung von
25 Dibenzoylmethan-Derivaten nur geringe (und unter Sonnenein-
wirkung infolge Photoinstabilität zudem rasch abfallende)
Sonnenschutzfaktoren und vergleichsweise hohe Werte des
Verhältnisses der UVA-Extinktion (UVA absorbance) zur UVB-
Extinktion (UVB absorbance; im Rahmen der vorliegenden Er-
findung wird das Verhältnis auch als UVA/UVB-Verhältnis be-
30 zeichnet; vgl. R. Stokes in: B. Gabard et al., Dermatophar-
macology of Topical Preparations, Springer-Verlag Berlin,

2000, Seiten 365-382) erhalten. Durch Verwendung der als UVB-Filter wirkenden Zimsäureester, wie 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und 4-Methoxyzimtsäure-isoamylester, in Kombination mit Dibenzoylmethan-Derivaten können zwar die
5 Sonnenschutzfaktoren anfänglich stark erhöht und UVA/UVB-Verhältnisse um oder unter 1 erreicht werden. Infolge der Photoinstabilität der Dibenzoylmethan-Derivate und der durch diese bedingten Destabilisierung der Zimsäureester geht jedoch die Schutzwirkung rasch verloren.

10 Durch Verwendung von Dibenzoylmethan-Derivaten in Kombination mit 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin können hingegen lang anhaltende, hohe Sonnenschutzfaktoren und stabile
15 UVA/UVB-Verhältnisse von beispielsweise etwa 0,6 bis 1,5, insbesondere etwa 0,8 bis 1,1, d.h. ein gleichmässiger und anhaltender Schutz sowohl im UV-A- als auch im UV-B-Bereich, erreicht werden.

Zudem wird eine Destabilisierung von Zimsäureestern in Gegenwart von Dibenzoylmethan-Derivaten durch 2,4-Bis-
20 [[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin weitgehend vermieden, womit erfindungsgemäss auch photostabile kosmetische Zusammensetzungen ermöglicht werden, die einen (als UVB-Filter wirksamen) Zimsäureester in Kombination mit einem Dibenzoylmethan-Derivat
25 enthalten. Gemäss einem bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung kann daher 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in oder zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung, umfassend ein Dibenzoylmethan-Derivat und einen Zimsäureester, ver-
30 wendet werden bzw. die kosmetische Zusammensetzung einen kosmetisch annehmbaren Träger, mindestens ein Dibenzoylme-

- 7 -

than-Derivat, mindestens einen Zimtsäureester, wie 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester oder 4-Methoxyzimtsäure-isomylester, und eine wirksame Menge an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin umfassen. Der Gehalt an Zimtsäureester kann in den erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen typischerweise etwa 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, betragen.

Die erfindungsgemässe Kombination von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin mit Dibenzoylmethan-Derivaten eignet sich grundsätzlich zur Verwendung in allen gebräuchlichen Anwendungsformen, insbesondere flüssige oder halbfeste Formen, die sich zur Auftragung auf die Haut und/oder im Haar eignen, wie wässrige, ölige oder alkoholische Lösungen, hydrophile (wässrige) oder lipophile (ölige) Gele, Emulsionen vom Typ O/W (Öl-in-Wasser-Emulsion), W/O (Wasser-in-Öl-Emulsion), W/O/W oder O/W/O sowie Crèmen oder Lotionen, kolloidale Systeme wie Mikroemulsionen, Nanoemulsionen, gemischt micellare Lösungen, liposomale Systeme, Nanosuspensionen etc. und hydrophile oder lipophile Suspensionen. Die Herstellung kann in an sich bekannter Weise unter Verwendung üblicher kosmetischer Trägermaterialien erfolgen, wobei je nach Zusammensetzung und Konsistenz kosmetische Produkte in Form einer Crème, Lotion, Milch oder Paste, eines Balsams, Sprays, Gels, Stiftes etc. erhalten werden können; entsprechende Anhaltspunkte finden sich beispielsweise in Cosmetics & Toiletries 105: 91-94, 1990 und 113: 83-98, 1998 sowie in Lehrbüchern und Standardwerken der Kosmetik.

Die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen können vorzugsweise Emulsionen sein, insbeson-

dere O/W-Emulsionen oder W/O-Emulsionen. Besonders bevorzugt sind Emulsionen, die Phospholipid enthalten, insbesondere O/W-Emulsionen mit Phospholipid, da sich gezeigt hat, dass dadurch die Photostabilität weiter verbessert und auch
5 eine Verbesserung der Hautpenetration und der Wasserfestigkeit erreicht werden kann.

Bevorzugte Öl-in-Wasser-Emulsionen umfassen neben den UV-Filtern typischerweise (a) eine wässrige Phase, enthaltend Wasser und übliche Exzipientien wie Verdickungs- oder
10 viskositätserhöhende Mittel (z.B. Carbomer), Feuchthalte- oder hydratisierende Mittel (z.B. Sorbitol und/oder Glycerin), Puffersubstanzen im pH-Bereich von etwa 4 bis 8, vorzugsweise etwa 5,5 bis 7,0, oder Mittel zur Einstellung des pH auf diesen Wert (z.B. Tromethamin oder Triethanolamin)
15 und Konservierungsmittel (z.B. Parabene wie Methylparaben und/oder Propylparaben); (b) Emulgiermittel, typischerweise eine Mischung von oberflächenaktiven Mitteln, wie Polysorbat 20, Sorbitanlaurat, Cetearylalkohol und/oder Acrylat/-
(C₁₀₋₃₀-Alkyl)acrylat-Crosspolymere; und (c) eine lipophile
20 Phase, umfassend pflanzliche, tierische oder synthetische Öle (z.B. Silicone) und/oder lipophile Lösungsmittel, wie Dicaprylylmaleat, Dimethicon, (C₁₂₋₁₅-Alkyl)benzoat und/oder Triglyceride von C₈₋₁₈-Fettsäuren, Ethylhexylpalmitat und Paraffin.

25 Bevorzugte Wasser-in-Öl-Emulsionen umfassen neben den UV-Filtern typischerweise (a) eine wässrige Phase, umfassend Wasser und übliche Exzipientien wie Natriumlactat und Milchsäure sowie Konservierungsmittel (z.B. Parabene wie Methylparaben und/oder Propylparaben); (b) Emulgiermittel wie
30 PEG-7-hydriertes Ricinusöl (Polyethylenglycolderivat von hydriertem Ricinusöl mit im Mittel 2 Mol Ethylenoxid), Me-

thoxy-PEG-22/Dodecylglycol-Copolymer und/oder ethoxylierte Glycerinsorbitanester gesättigter Fettsäuren; und (c) eine lipophile Phase, umfassend pflanzliche, tierische oder synthetische Öle (z.B. Silicone) und/oder lipophile Lösungsmittel, wie Myristyllactat, Triglyceride von C₈₋₁₈-Fettsäuren, Paraffin und/oder Dimethicon.

Emulsionen mit Phospholipid können eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen wie die beschriebenen O/W- oder W/O-Emulsionen, wobei aber mindestens ein Emulgator ein Phospholipid, vorzugsweise Lecithin ist. Die Zugabe von Phospholipid modifiziert die Eigenschaften der lipophilen Phase, wodurch liposomale Strukturen gebildet werden können und die Hautpenetration und die Wasserfestigkeit verbessert werden. Bevorzugte Öl-in-Wasser-Emulsionen mit Phospholipid umfassen neben den UV-Filtern typischerweise (a) eine wässrige Phase, enthaltend Wasser und übliche Exzipientien wie Verdickungs- oder viskositätserhöhende Mittel (z.B. Carbo-
mer), Feuchthalte- oder hydratisierende Mittel (z.B. Sorbitol und/oder Glycerin), Puffersubstanzen im pH-Bereich von etwa 4 bis 8, vorzugsweise etwa 5,5 bis 7,0, oder Mittel zur Einstellung des pH auf diesen Wert (z.B. Tromethamin) und Konservierungsmittel (z.B. Parabene wie Methylparaben und/oder Propylparaben); (b) Emulgiermittel, insbesondere mindestens ein Phospholipid wie Lecithin, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Emulgatoren wie Stearinsäure und/oder Triceteareth-4-phosphat; und (c) eine lipophile Phase, umfassend pflanzliche, tierische oder synthetische Öle (z.B. Silicone) und/oder lipophile Lösungsmittel, wie Dicaprylylmaleat, Dimethicon, (C₁₂₋₁₅-Alkyl)benzoat und/oder Triglyceride von C₈₋₁₈-Fettsäuren, Ethylhexylpalmitat und Paraffin. Beispielsweise kann eine solche Formulierung Wasser, Ethanol, Carbomer, Triethanolamin oder Tromethamin 20,

Aloe Vera Gel, Sorbitol, Cetylphosphat, Cetylalkohol, Dicaprylylmaleat, Lecithin, Dimethicon, Tocopherolacetat, Methylparaben, Propylparaben, 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, 4-
5 tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und gewünschtenfalls weitere UV-Filter enthalten.

Die Herstellung dieser und weiterer liposomaler Formulierungen mit Phospholipid kann in an sich bekannter Weise
10 erfolgen, beispielsweise nach den in WO-A-89/11850 und US-A-5 269 979 beschriebenen Methoden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass geeignete Formulierungen in der Regel auch auf einfachere Weise dadurch erhalten werden können, dass man bei der Herstellung der Emulsion eine Lösung des Phospholipids in einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol, zur lipophilen Phase zumischt und dann in an sich bekannter Weise
15 eine Emulsion mittels Homogenisierung mit der wässrigen Phase auf geeigneten Anlagen herstellt.

Die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen können ferner weitere UV-Filter enthalten,
20 beispielsweise Benzophenone wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Oxybenzon) oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure (Sulisobenzon); p-Aminobenzoessäure oder Derivate wie 4-Bis(2-hydroxypropyl)aminobenzoessäure-ethylester,
25 Octyldimethyl-p-aminobenzoat, 4-Dimethylaminobenzoessäure-2-ethylhexylester, ethoxyliertes Ethyl-4-aminobenzoat oder 4-Bis(polyethoxy)aminobenzoessäure-poly-oxyethylester, Campherderivate wie 3-(4'-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher, Benzylidencamphersulfonsäure oder Terephthalylidendicamphersulfonsäure, Benzimidazol-Derivate wie die
30 wasserlösliche 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure; Salicy-

late wie 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (Homosalatum), Salicylsäure-2-ethylhexylester (Octylsalicylat) oder 4-Iso-propylbenzylsalicylat oder 2,4,6-Trianiino(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin; 3-(4'-Trimethylammonium)-benzyliden-bornan-2-on-methylsulfat oder 2-Cyan-3,3-diphenyl-acrylsäure-(2-ethylhexylester). (Octocrylene).

Zusätzlich zu den UV-Filtern können die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen gewünschtenfalls auch Mikropigmente oder Nanopigmente (Pigmente in mikronisierter Form) als sogenannte Sonnenblocker enthalten. Geeignete Materialien, Teilchengrössen und Methoden sind beispielsweise in EP-A-0 433 086 und durch M.W. Anderson et al. in N.J. Lowe et al., Sunscreens: Development, Evaluation, and Regulatory Aspects, Marcel Dekker Inc., New York, 1997, Seiten 353-397 beschrieben. Vorzugsweise können als Mikropigmente Titandioxid mit einer Teilchengrösse < 35 µm, insbesondere < 10 µm, und/oder Zinkoxid mit einer Teilchengrösse < 50 µm, insbesondere < 20 µm, verwendet werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen kosmetischen Zusammensetzungen können ferner weitere, in kosmetischen Präparaten gebräuchliche Exzipientien enthalten, wie beispielsweise Antioxidantien, Parfümöl, Hautpflegemittel, Vitamine, filmbildende Mittel und/oder die Wasserbeständigkeit verbessernde Mittel, z.B. Biotin, Dexpanthenol, Aloe Vera Gel, Tocopherolactat, Acrylat/(C₁₀₋₃₀-Alkyl)acrylat-Crosspolymer, PVP-Eicosen-Copolymer und dergleichen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter veranschaulicht, in denen die für Komponenten verwendeten Bezeichnungen und Abkürzungen folgende Bedeutungen haben:

- Carbomer ist ein mit einem Allylether von Pentaerythritol, einem Allylether von Sucrose oder einem Allylether von Propylen vernetztes Homopolymer von Acrylsäure, das beispielsweise unter der Bezeichnung Carbopol 940 (BF Goodrich, USA) im Handel erhältlich ist;
- 5 Tromethamin 20% bezeichnet eine wässrige Lösung, enthaltend 20 Gew.-% 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol;
- Sorbitol 70% bezeichnet eine wässrige Lösung, enthaltend 70 Gew.-% Sorbitol;
- 10 Natriumlactat-Lösung ist eine wässrige Lösung, enthaltend 50 Gew.-% Natriumlactat;
- Polysorbat 20 ist ein Gemisch von Laurinsäureestern von Sorbitol und Sorbitolanhydriden, das vorwiegend aus dem mit etwa 20 Mol Ethylenoxid kondensierten Monoester besteht und
- 15 auch als Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat bekannt ist; Sorbitanlaurat ist beispielsweise als Tween 20 (Uniqema Americas, USA) im Handel erhältlich;
- Cetearylalkohol bezeichnet ein Gemisch von Fettalkoholen, das vorwiegend aus Cetylalkohol und Stearylalkohol besteht
- 20 und beispielsweise unter den Namen Hyfatol CS (Aarhus, Dänemark) erhältlich ist;
- Triceteareth-4-phosphat ist ein Gemisch von Mono-di-tri-(alkyltetraglycolether)-O-phosphorsäureestern, in denen die Alkylreste vorwiegend 16-18 C-Atome aufweisen, und das un-
- 25 ter der Bezeichnung Hostaphat KW 340 N (Clariant GmbH, Deutschland) im Handel erhältlich ist;
- PEG-7-hydr. Ricinusöl bezeichnet ein Polyethylenglycolderivat von hydriertem Ricinusöl mit im Mittel 7 Mol Ethylenoxid pro Mol Ricinusöl, das beispielsweise als Arlacel 989
- 30 (Uniqema Americas, USA) erhältlich ist;
- Methoxy-PEG-22/Dodecylglycol-Copolymer ist ein Polymer der Formel $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x[\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\text{O}]_y\text{H}$, worin x einen Mittelwert von 22 und y einen Mittelwert von 7 hat, und das bei-

spielsweise unter der Bezeichnung Elfacos E 200 (Akzo Nobel, Niederlande) im Handel erhältlich ist;

Arlacel 582 (ICI, Grossbritannien) ist ein ethoxylierter Glycerinsorbitanester gesättigter Fettsäuren;

- 5 Dicaprylylmaleat bezeichnet den Diester von Caprylalkohol und Maleinsäure;

Lecithin ist beispielsweise unter der Bezeichnung Phospholipon (Nattermann, Deutschland) im Handel erhältlich;

- Dimethicon ist ein Gemisch vollständig methylierter linearer Polysiloxan-Polymere mit Trimethylsiloxyl-Endgruppen,
10 das beispielsweise unter dem Namen AEC Dimethicone (350 CS) (A & E Connock, Grossbritannien) im Handel erhältlich ist;
(C₁₂-C₁₅-Alkyl)benzoat bezeichnet ein Gemisch von Alkylbenzoaten mit 12-15 C-Atomen im Alkylrest, das beispielsweise
15 unter dem Namen Finsolv TN (Finetex, USA) im Handel erhältlich ist;

- als Triglycerid mittlerer Kettenlänge wurde ein vorwiegend aus Triglyceriden von C₈₋₁₂-Fettsäuren bestehendes Gemisch wie Miglyol 812 Neutralöl (Condea Chemie, Deutschland) verwendet;
20

Paraffin (Mineralöl) bezeichnet eine Mischung von Kohlenwasserstoffen entsprechend dem Begriff „Paraffinum Liquidum“ gemäss der Europäischen Pharmakopöe;

- Methylparaben bezeichnet den p-Hydroxybenzoesäure-methylester;
25

Propylparaben bezeichnet den p-Hydroxybenzoesäure-n-propylester;

- AVB oder Avobenzon ist der UVA-Filter 4-t-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan und ist beispielsweise unter der Bezeichnung Parsol 1789 (LaRoche, Schweiz) erhältlich;
30

OMC oder Octyl-methoxycinnamat ist der UVB-Filter 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und ist beispielsweise unter der Bezeichnung Parsol MCX (LaRoche, Schweiz) erhältlich;

EHPT oder Bis Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine ist der Breitbandfilter 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin und ist unter der Bezeichnung Tinosorb S (Ciba Speciality Chemicals, Schweiz) im Handel erhältlich.

Die in vitro-Bestimmung des Sonnenschutzfaktors erfolgte nach der Methode von Diffey und Robson (B.L. Diffey und J. Robson, J. Soc. Cosmet. Chem. 40: 127-133, 1989; B.L. Diffey et al., Eur. J. Dermatol. 7: 226-228, 1997) mittels eines SPF-Messsystems mit 150 W-Xenon-Lampe und 35 x 35 mm-Quarzplatten der Firma Glen Spectra (Grossbritannien) und unter Verwendung von Transpore-Bändern (Minnesota Mining & Manufacturing, USA). Das zu untersuchende Sonnenschutzprodukt wurde jeweils in einer Menge von 2 mg/cm² auf zwei Quarzplatten aufgetragen. Eine Platte wurde mit UV-Licht der Xenon-Lampe bestrahlt, das optisch filtriert wurde, um Sommer-Sonnenlicht zu simulieren (Multiport Solar UV-Simulator Model 501, Solar Light, Philadelphia, USA). Die andere Platte wurde als Kontrolle unbestrahlt gelassen (Aufbewahrung im Brutschrank bei 30°C). Die UV-Strahlungsintensität wurde auf 5,5 mW/cm² eingestellt. Nach Bestrahlung mit 30 MED (1 MED = 25 mJ/cm² = minimum erythemal dose) wurde die spektrale Transmission der bestrahlten Probe und unbestrahlten Kontrollprobe gemessen.

Ergänzend wurde das Verhältnis der UVA-Extinktion zur UVB-Extinktion (im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als UVA/UVB-Verhältnis bezeichnet) nach der von R. Stokes (in: B. Gabard et al., Dermatopharmacology of Topical Preparations, Springer-Verlag Berlin, 2000, Seiten 365-382) beschriebenen Methode bestimmt, und ferner wurden die Sonnen-

schutzprodukte nach Solubilisierung von der Quarzplatte mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie untersucht.

Beispiel 1

(O/W-Emulsionen)

5 Zur Herstellung der in Tabelle 1 zusammengefassten O/W-Emulsionen wurde jeweils Carbomer in Wasser dispergiert, die Dispersion mit Sorbitol 70% und Methylparaben versetzt und die erhaltene wässrige Phase auf 80°C erwärmt. Polysorbat 20, Sorbitanlaurat, Cetearylalkohol, Dicaprylyl-
10 maleat, Dimethicon, (C₁₂₋₁₅-Alkyl)benzoat, Propylparaben und die UV-Filter AVB, OMC und/oder EHPT wurden in einem separaten Kessel gemischt, auf 80°C erwärmt und dann zur erwärmten wässrigen Phase zugegeben. Das Gemisch wurde während etwa 2 Minuten homogenisiert, dann auf Umgebungstemperatur
15 gekühlt, durch Zugabe von Tromethamin 20% auf einen pH-Wert von 6,0-6,5 eingestellt und nochmals etwa 2 Minuten homogenisiert.

Nach den oben beschriebenen in vitro-Methoden wurde der Einfluss von UV-Licht (30-minütige Bestrahlung mit 30
20 MED) auf die Schutzeigenschaften und die Stabilität der O/W-Emulsionen untersucht. Die gemessenen Sonnenschutzfaktoren und UVA/UVB-Verhältnisse sowie deren prozentuale Änderungen (bezogen auf den Anfangswert) und der mittels HPLC bestimmte prozentuale Abbau von AVB und/oder OMC sind in
25 Tabelle 2 angegeben. Die angegebenen Werte sind jeweils Mittelwerte (inklusive Streuungen) aus 3 Messungen.

Tabelle 1
O/W-Formulierungen: Zusammensetzungen in Gew.-%

Komponenten	1 A	1 B	1 C	1 D	1 E	1 F	1 G	1 H	1 I	1 J	1 K	1 L	1 M
Wasser	74,7%	72,2%	67,2%	72,1%	67,1%	62,2%	69,7%	62,2%	57,2%	79,6%	77,2%	74,7%	67,2%
Carbomer	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Tromethamin 20%	0,7%	0,7%	0,7%	0,8%	0,8%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,8%	0,7%	0,7%	0,7%
Sorbitol 70%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Polysorbat 20	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Sorbitanlaurat	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Cetearylalkohol	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Dicaprylylmaleat	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Dimethicon	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
(C ₁₂ -cis-Alkyl) - benzoat	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Methylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Propylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	-	-	-	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	-	-	-	5,0%	10,0%	10,0%	5,0%	10,0%	10,0%	-	-	5,0%	10,0%
EHPT	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	-	-	-	-

Tabelle 2
Photostabilität der O/W-Formulierungen

Formu- lierung	Sonnenschutzfaktor			UVA/UVB-Verhältnis			HPLC-Analyse	
	Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		% Abbau von AVB	% Abbau von OMC
		Kontrolle	bestrahlt		Kontrolle	bestrahlt		
1 A	17,3±5,2	134±14	127±8	1,00±0,01	100,7±0,6	98,0±1,0	36,9±9,1	-
1 B	17,5±2,1	126±12	155±33	1,03±0,02	100,6±0,6	98,4±0,6	13,7±10,1	-
1 C	24,0±6,2	163±25	133±24	1,03±0,02	100,6±0,6	98,4±0,6	8,5±11,5	-
1 D	23,5±7,7	128±18	105±4	0,76±0,02	97,8±2,0	100,9±0,8	-	29,8±7,8
1 E	39,4±19,6	125±19	140±13	0,73±0,03	95,9±1,3	97,8±0,7	-	27,4±14,2
1 F	37,7±8,5	203±32	204±22	0,88±0,02	96,2±1,6	96,7±1,0	-	22,0±8,1
1 G	22,8±2,9	111±9	93±11	0,90±0,01	99,3±0,6	97,9±1,1	13,1	39,3±12,7
1 H	82,2±27,4	281±22	194±30	0,95±0,01	96,2±1,6	94,5±0,6	36,9±9,1	42,2±7,3
1 I	48,2±27,4	187±27	212±43	0,97±0,01	99,0±0,1	98,0±1,0	23,4±13,8	30,9±11,1
1 J	3,3±0,7	107±2	56±5	1,65±0,13	99,4±1,0	36,8±6,2	69,0±3,0	-
1 K	2,8±0,2	108±2	77±1	1,76±0,07	96,4±1,6	37,6±4,0	64,4±11,5	-
1 L	17,6±4,7	107±5	32±4	0,82±0,02	99,6±1,8	70,0±11,6	66,4±6,8	72,0±6,3
1 M	53,0±13,3	143±68	26±6	0,87±0,04	98,1±1,7	74,3±3,9	66,1±1,1	70,7±1,9

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 1 J und 1 K bestätigen die ungenügende Photostabilität von AVB: AVB wurde unter den Versuchsbedingungen überwiegend abgebaut und dementsprechend ergaben sich deutliche Abnahmen des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses. Demgegenüber zeigten die Formulierungen 1 A bis 1 C, die zusätzlich EHPT enthalten, nach dem Belichten keine wesentlichen Änderungen bezüglich des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses, was die stabilisierende Wirkung von EHPT belegt.

Die HPLC-Ergebnisse zeigen zwar ebenfalls einen gewissen Abbau von AVB, der aber deutlich geringer war als im Falle der alleinigen Verwendung von AVB und der offenbar die Schutzwirkung nicht beeinträchtigte. Zudem verringerte sich der Anteil an abgebautem AVB bei Erhöhung der Konzentration von AVB und/oder EHPT.

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 1 L und 1 M bestätigen, dass OMC zwar ein potenter UVB-Filter, aber in Gegenwart von Dibenzoylmethanen ebenfalls nicht stabil ist. Demgegenüber ist OMC in Gegenwart von EHPT im wesentlichen stabil, wie die Ergebnisse zu den Formulierungen 1 D bis 1 F zeigen. Insbesondere aber wird die Kombination von AVB und OMC durch die Anwesenheit von EHPT deutlich stabilisiert, wie aus den Ergebnissen zu den Formulierungen 1 G bis 1 I ersichtlich ist. Obwohl in der HPLC-Analyse ebenfalls ein gewisser, aber deutlich verringerter Abbau von AVB und OMC gefunden wurde, war der Einfluss auf den Sonnenschutzfaktor und das UVA/UVB-Verhältnis praktisch vernachlässigbar.

Beispiel 2

(O/W-Emulsionen mit Phospholipid)

Zur Herstellung der in Tabelle 3 zusammengefassten O/W-Emulsionen mit Phospholipid wurde jeweils Carbomer in
5 Wasser dispergiert, die Dispersion mit Sorbitol 70% und Methylparaben versetzt und die erhaltene wässrige Phase auf 80°C erwärmt. Triceteareth-4-phosphat, Stearinsäure, Cetylalkohol, Dicaprylylmaleat, Dimethicon, (C₁₂₋₁₅-Alkyl)benzoat, Propylparaben, die UV-Filter AVB, OMC und/oder EHPT und ei-
10 ne Lösung von Lecithin in 96%-igem Ethanol wurden in einem separaten Kessel gemischt, auf 80°C erwärmt und dann zur erwärmten wässrigen Phase zugegeben. Das Gemisch wurde während etwa 2 Minuten homogenisiert, dann auf Umgebungstemperatur gekühlt, durch Zugabe von Tromethamin 20% auf einen
15 pH-Wert von 6,0-6,5 eingestellt und nochmals etwa 2 Minuten homogenisiert.

Nach den oben beschriebenen in vitro-Methoden wurde der Einfluss von UV-Licht (30-minütige Bestrahlung mit 30 MED) auf die Schutzeigenschaften und die Stabilität der
20 O/W-Emulsionen untersucht. Die gemessenen Sonnenschutzfaktoren und UVA/UVB-Verhältnisse sowie deren prozentuale Änderungen (bezogen auf den Anfangswert) und der mittels HPLC bestimmte prozentuale Abbau von AVB und/oder OMC sind in Tabelle 4 angegeben. Die angegebenen Werte sind jeweils
25 Mittelwerte (inklusive Streuungen) aus 3 Messungen.

Tabelle 3
O/W-Formulierungen mit Phospholipid: Zusammensetzungen in Gew.-%

Komponenten	2 A	2 B	2 C	2 D	2 E	2 F	2 G	2 H	2 I	2 J	2 K	2 L	2 M
Wasser	71,1%	68,6%	63,6%	68,6%	63,6%	58,6%	66,1%	58,6%	53,5%	76,1%	73,6%	71,1%	63,6%
Carbomer	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Tromethamin 20%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,9%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%
Sorbitol 70%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Ethanol 96%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
Triceteareth-4-phosphat	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
Stearinsäure	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Cetylalkohol	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Dicaprylylmaleat	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
lecithin	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Dimethicon.	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
(C ₁₂ -cis-Alkyl)-benzoat	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Methylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Propylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	-	-	-	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	-	-	-	5,0%	10,0%	10,0%	5,0%	10,0%	10,0%	-	-	5,0%	10,0%
EHPT	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	-	-	-	-

Tabelle 4
Photostabilität der O/W-Formulierungen mit Phospholipid

Formu- lierung	Sonnenschutzfaktor			UVA/UVB-Verhältnis			HPLC-Analyse	
	Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		% Abbau von AVB	% Abbau von OMC
		Kontrolle	bestrahlt		Kontrolle	bestrahlt		
2 A	23,2±8,9	113±4	107±8	1,01±0,01	101,0±1,0	97,0±1,6	4,2±12,9	-
2 B	27,7±8,3	111±8	112±12	1,04±0,02	100,3±0,6	95,9±2,3	1,61	-
2 C	17,6±2,5	108±5	102±4	1,02±0,01	100,0±0,0	99,3±0,6	0,6±11,0	-
2 D	20,4±5,4	113±8	103±3	0,77±0,05	98,7±1,2	103,1±0,8	-	17,4±32,6
2 E	43,2±28,9	127±1	107±7	0,74±0,02	97,7±0,8	101,8±0,9	-	27,1±0,6
2 F	22,8±4,3	122±11	106±4	0,89±0,02	98,5±1,3	101,8±3,2	-	*
2 G	16,5±0,9	119±8	105±11	0,94±0,01	99,3±0,6	97,5±0,6	26,9±10,7	23,0±34,8
2 H	25,5±6,0	143±22	129±24	0,98±0,02	98,6±1,2	96,9±0,1	17,8±0,7	25,2±0,6
2 I	25,1±6,9	124±15	109±8	0,99±0,02	98,3±1,6	99,3±1,6	16,7±7,8	28,4±4,1
2 J	3,7±0,6	101±1	49±11	1,79±0,12	100,4±1,4	37,8±8,0	57,4±11,9	-
2 K	3,0±0,3	115±2	63±9	1,73±0,11	97,1±0,9	23,4±5,4	56,3±8,4	-
2 L	13,0±2,4	103±5	18±3	0,81±0,01	100,0±0,0	52,8±5,2	58,0±5,9	64,0±4,1
2 M	45,5±18,7	110±9	21±9	0,88±0,03	98,9±1,1	65,3±5,8	48,7±4,2	54,8±3,4

* nicht bestimmt

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 2 J und 2 K bestätigen die ungenügende Photostabilität von AVB: AVB wurde unter den Versuchsbedingungen überwiegend abgebaut und dementsprechend ergaben sich deutliche Abnahmen des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses. Demgegenüber zeigten die Formulierungen 2 A bis 2 C, die zusätzlich EHPT enthalten, nach dem Belichten keine wesentlichen Änderungen bezüglich des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses, was die stabilisierende Wirkung von EHPT belegt.

Die HPLC-Ergebnisse zeigen, dass nur ein sehr geringer Abbau von AVB stattfand und dieser auch niedriger war als im Falle der O/W-Emulsionen ohne Phospholipid (vgl. Formulierungen 1 A bis 1 C von Beispiel 1).

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 2 L und 2 M bestätigen, dass OMC zwar ein potenter UVB-Filter, aber in Gegenwart von Dibenzoylmethanen ebenfalls nicht stabil ist. Demgegenüber ist OMC in Gegenwart von EHPT im wesentlichen stabil, wie die Ergebnisse zu den Formulierungen 2 D bis 2 F zeigen. Insbesondere aber wird die Kombination von AVB und OMC durch die Anwesenheit von EHPT deutlich stabilisiert, wie aus den Ergebnissen zu den Formulierungen 2 G bis 2 I ersichtlich ist. Obwohl in der HPLC-Analyse ebenfalls ein gewisser, aber deutlich verringerter Abbau von AVB und OMC gefunden wurde, war der Einfluss auf den Sonnenschutzfaktor und das UVA/UVB-Verhältnis praktisch vernachlässigbar. Zudem war der Anteil an abgebautem AVB und OMC wiederum tendenziell geringer als im Falle entsprechender O/W-Emulsionen ohne Phospholipid (vgl. Formulierungen 1 G bis 1 I von Beispiel 1).

Beispiel 3

(W/O-Emulsionen)

Zur Herstellung der in Tabelle 5 zusammengefassten W/O-Emulsionen wurden jeweils Wasser, Natriumlactat-Lösung und Milchsäure gemischt, mit Methylparaben versetzt und die erhaltene wässrige Phase auf 80°C erwärmt. PEG-7-hydriertes Ricinusöl, Methoxy-PEG-22/Dodecylglycol-Copolymer, Arlacel 582, Myristyllactat, Triglycerid mittlerer Kettenlänge, Paraffin, Dimethicon, Propylparaben und die UV-Filter AVB, OMC und/oder EHPT wurden in einem separaten Kessel gemischt, auf 80°C erwärmt und dann zur wässrigen Phase zugegeben. Das Gemisch wurde während etwa 2 Minuten homogenisiert, dann auf Umgebungstemperatur gekühlt, mit Benzylalkohol versetzt und nochmals etwa 2 Minuten homogenisiert.

Nach den oben beschriebenen in vitro-Methoden wurde der Einfluss von UV-Licht (30-minütige Bestrahlung mit 30 MED) auf die Schutzeigenschaften und die Stabilität der O/W-Emulsionen untersucht. Die gemessenen Sonnenschutzfaktoren und UVA/UVB-Verhältnisse sowie deren prozentuale Änderungen (bezogen auf den Anfangswert) und der mittels HPLC bestimmte prozentuale Abbau von AVB und/oder OMC sind in Tabelle 6 angegeben. Die angegebenen Werte sind jeweils Mittelwerte (inklusive Streuungen) aus 3 Messungen.

Tabelle 5
W/O-Formulierungen: Zusammensetzungen in Gew.-%

Komponenten	3 A	3 B	3 C	3 D	3 E	3 F	3 G	3 H	3 I	3 J
Wasser	56,2%	53,7%	48,7%	51,2%	43,7%	38,7%	61,2%	58,7%	56,2%	48,7%
Natriumlactat-Lösung	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%
Milchsäure	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
PEG-7-hydr. Ricinusöl	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Methoxy-PEG-22/Dodecylglycol-Copolymer	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Arlacel 582	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Myristyllactat	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
Triglycerid mittl. Kettenlänge	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Paraffin	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
Dimethicon	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Benzylalkohol	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Methylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Propylparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	-	-	-	5,0%	10,0%	10,0%	-	-	5,0%	10,0%
EHPT	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	-	-	-	-

Tabelle 6
Photostabilität der W/O-Formulierungen

Formu- lierung	Sonnenschutzfaktor			UVA/UVB-Verhältnis			HPLC-Analyse	
	Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		Anfangs- wert	% des Anfangswertes nach 30 Min.		% Abbau von AVB	% Abbau von OMC
		Kontrolle	bestrahlt		Kontrolle	bestrahlt		
3 A	34,8±13,2	141±10	142±23	1,01±0,02	100,0±0,0	97,3±0,6	17,5±5,8	-
3 B	34,1±8,9	155±22	151±31	1,01±0,02	100,7±0,6	99,7±0,6	14,7±12,0	-
3 C	62,4±33,7	146±11	151±12	0,99±0,01	99,7±0,6	99,0±0,1	10,8±22,7	-
3 D	76,0±34,6	130±61	154±12	0,93±0,01	97,1±0,6	96,1±0,6	19,2±11,8	29,9±10,8
3 E	45,2±20,9	209±114	257±108	0,97±0,01	96,9±1,0	94,8±1,1	20,3±7,6	30,6±5,8
3 F	117,4±21,2	190±21	163±60	0,96±0,03	97,6±0,6	95,7±1,2	7,6±2,0	16,9±2,1
3 G	5,4±1,1	105±3	29±3	1,60±0,19	104,6±3,0	52,2±7,8	65,0±18,9	-
3 H	4,7±0,7	106±6	41±1	1,71±0,11	100,7±2,5	44,2±0,7	69,3±8,1	-
3 I	40,0±10,0	136±48	35±6	0,85±0,02	96,9±0,6	68,3±3,2	64,6±2,7	67,4±1,9
3 J	63,8±40,8	244±54	69±25	0,95±0,02	93,7±0,9	77,3±5,7	58,6±5,7	65,1±5,5

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 3 G und 3 H bestätigen die ungenügende Photostabilität von AVB: AVB wurde unter den Versuchsbedingungen überwiegend abgebaut und dementsprechend ergaben sich deutliche Abnahmen des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses. Demgegenüber zeigten die Formulierungen 3 A bis 3 C, die zusätzlich EHPT enthalten, nach dem Belichten keine wesentlichen Änderungen bezüglich des Sonnenschutzfaktors und des UVA/UVB-Verhältnisses, was die stabilisierende Wirkung von EHPT belegt.

Die HPLC-Ergebnisse zeigen zwar einen gewissen Abbau von AVB, der aber deutlich geringer war als im Falle der alleinigen Verwendung von AVB und der offenbar die Schutzwirkung nicht beeinträchtigte. Zudem scheint sich der Anteil an abgebautem AVB bei Erhöhung der Konzentration von AVB und/oder EHPT zu verringern.

Die Ergebnisse zu den Formulierungen 3 I und 3 J bestätigen, dass OMC zwar ein potenter UVB-Filter, aber in Gegenwart von Dibenzoylmethanen ebenfalls nicht stabil ist. Durch die Anwesenheit von EHPT wird die Kombination von AVB und OMC jedoch deutlich stabilisiert, wie aus den Ergebnissen zu den Formulierungen 3 D bis 3 F ersichtlich ist. Obwohl in der HPLC-Analyse ebenfalls ein gewisser, aber deutlich verringerter Abbau von AVB und OMC gefunden wurde, war der Einfluss auf den Sonnenschutzfaktor und das UVA/UVB-Verhältnis praktisch vernachlässigbar. Zudem zeigte sich wiederum eine tendenzielle Abnahme des Anteils an abgebautem AVB und OMC bei Erhöhung der EHPT-Konzentration.

E

Patentansprüche

1. Verwendung von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin zur Verbesserung der Photostabilität von Dibenzoylmethan-Derivaten.
- 5 2. Verwendung von 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in oder zur Herstellung von einer kosmetischen Zusammensetzung, umfassend ein Dibenzoylmethan-Derivat, zwecks Verbesserung der Photostabilität des Dibenzoylmethan-Derivates.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Dibenzoylmethan-Derivat 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan ist.
4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, worin die kosmetische Zusammensetzung ein Verhältnis der UVA-Extinktion zur UVB-Extinktion von 0,6 bis 1,5, vorzugsweise 0,8 bis 1,1,
15 aufweist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, worin 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in einer Menge von 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die kosmetische
20 Formulierung, eingesetzt wird.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin die kosmetische Formulierung 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, Dibenzoylmethan-Derivat enthält.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, worin die
25 kosmetische Zusammensetzung zusätzlich einen Zimtsäure-

ester, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester oder 4-Methoxyzimtsäure-isoamylester, enthält.

8. Verwendung nach Anspruch 7, worin die kosmetische Zusammensetzung 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, Zimtsäureester enthält.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 8, worin die kosmetische Zusammensetzung eine Emulsion, vorzugsweise eine Öl-in-Wasser-Emulsion oder Wasser-in-Öl-Emulsion ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, worin die Emulsion Phospholipid, vorzugsweise Lecithin, enthält.

11. Kosmetische Zusammensetzung zur topischen Anwendung zum Schutz gegen UV-Strahlung, insbesondere Sonnenlicht, umfassend einen kosmetisch annehmbaren Träger, mindestens ein Dibenzoylmethan-Derivat, mindestens einen Zimtsäureester und eine wirksame Menge an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin.

12. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung zur topischen Anwendung zum Schutz gegen UV-Strahlung, umfassend einen kosmetisch annehmbaren Träger, mindestens ein Dibenzoylmethan-Derivat, mindestens einen Zimtsäureester und eine wirksame Menge an 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dibenzoylmethan-Derivat, den Zimtsäureester und 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin in den kosmetisch annehmbaren Träger einbringt.

E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern Application No
 PCT/CH 01/00275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 56 921 A (BEIERSDORF AG) 24 June 1999 (1999-06-24) examples 7,9	1
A	EP 0 845 261 A (3V SIGMA SPA) 3 June 1998 (1998-06-03) claim 13	1
A	DE 198 46 772 A (BEIERSDORF AG) 13 April 2000 (2000-04-13) the whole document	1
A	EP 0 880 962 A (OREAL) 2 December 1998 (1998-12-02) page 2, line 56 -page 5, line 10 page 20; claim 25; examples	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2001

Date of mailing of the international search report

12/09/2001

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Couckuyt, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/CH 01/00275

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19756921	A	24-06-1999	NONE		
EP 0845261	A	03-06-1998	IT	MI962464 A	26-05-1998
DE 19846772	A	13-04-2000	EP	0998910 A	10-05-2000
EP 0880962	A	02-12-1998	FR	2763851 A	04-12-1998
			BR	9802137 A	20-07-1999
			CA	2238939 A	28-11-1998
			DE	69800513 D	08-03-2001
			DE	69800513 T	31-05-2001
			ES	2156021 T	01-06-2001
			JP	3027137 B	27-03-2000
			JP	10330237 A	15-12-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 01/00275

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 56 921 A (BEIERSDORF AG) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Beispiele 7,9	1
A	EP 0 845 261 A (3V SIGMA SPA) 3. Juni 1998 (1998-06-03) Anspruch 13	1
A	DE 198 46 772 A (BEIERSDORF AG) 13. April 2000 (2000-04-13) das ganze Dokument	1
A	EP 0 880 962 A (OREAL) 2. Dezember 1998 (1998-12-02) Seite 2, Zeile 56 -Seite 5, Zeile 10 Seite 20; Anspruch 25; Beispiele	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Couckuyt, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: 35 Aktenzeichen

PCT/CH 01/00275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19756921	A	24-06-1999	KEINE		
EP 0845261	A	03-06-1998	IT	MI962464 A	26-05-1998
DE 19846772	A	13-04-2000	EP	0998910 A	10-05-2000
EP 0880962	A	02-12-1998	FR	2763851 A	04-12-1998
			BR	9802137 A	20-07-1999
			CA	2238939 A	28-11-1998
			DE	69800513 D	08-03-2001
			DE	69800513 T	31-05-2001
			ES	2156021 T	01-06-2001
			JP	3027137 B	27-03-2000
			JP	10330237 A	15-12-1998